

УДК 615.2

Олена МАТВІЙЧУК

кандидат біологічних наук, доцент ЗВО кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (matviychukelen@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6296-5463

SCOPUS: 57410009700

Анатолій МАТВІЙЧУК

кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (matviychukav70@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4560-2748

SCOPUS: 57206845305

Ольга ЛИТВИНОВА

доктор медичних наук, професор ЗВО кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (olgalitvinovamd@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0996-2500

SCOPUS: 57207306840

Галина БЕЛІК

кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (belik-69@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7207-2036

SCOPUS: 57206857612

Катерина ЩОКІНА

доктор фармацевтичних наук, завідувачка кафедри фармації, Харківський інститут медицини та біомедичних наук, вул. Садова, 11, м. Харків, Україна, 61002 (асуа@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3297-5999

SCOPUS: 57222663211

Валентина ПІДГАЙНА

кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (valentina.pidgaina@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3919-3092

Бібліографічний опис статті: Матвійчук О., Матвійчук А., Литвинова О., Белік Г., Щокіна К., Підгайна В. (2024). Актопротекторні властивості бенофіліну у нащадків щурів з експериментальною преекламписією. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 174–181, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-4-174>

АКТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕНОФІЛІНУ У НАЩАДКІВ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Актуальність. Високий темп життя у сучасному суспільстві, технологічний прогрес, постійні виклики сьогодення призводять до виникнення стресів, надмірного навантаження на органи та системи людського організму, фізичної та психічної перевтоми. Це провокує виникнення постійної втоми, виснаження, різкого зниження захисно-адаптаційних механізмів організму, імунітету тощо, а також фізичної витривалості. Отже, пошук та створення нових засобів для покращання адаптаційних можливостей організму людини залишається актуальним завданням сучасної медицини і фармакології.

Мета дослідження. Оцінити зміни показників фізичної працездатності нащадків щурів з експериментальною преекламписією за умов ранньої та пізньої фармакологічної корекції, новим похідним метилксантину з умовною назвою бенофілін.

Матеріал і методи. Експерименти виконано на потомстві щурів від самиць із фізіологічною вагітністю та експериментальною преекламписією, модельованою заміною питної води 1,8%-м розчином натрію хлориду. На першому етапі дослідження вивчали фізичну працездатність нащадків самок щурів з ЕП після ранньої фармакологічної корекції бенофіліном. На другому етапі потомству, народженому щурами з ЕП, протягом 30 діб вводили у шлунок бенофілін у трьох дозах (35 мг/кг, 70 мг/кг та 105 мг/кг).

Результати дослідження. Установлено, що потомство самок з ЕП має більш низьку порівняно з тваринами, народженими здоровими щурами, фізичну працездатність як на ранніх (3 міс) етапах онтогенезу, так і у віддалені періоди (18 та 25 міс), про що свідчить різниця у часі виконання тестів «УТ» та «ВП».

Висновок. Похідне метилксантину бенофілін зменшує негативний вплив ЕП на потомство за ранньої (із 40-ї по 70-ту добу життя) та пізньої (із 24-го по 25-й міс життя) фармакологічної корекції. Це передбачає можливість створення на основі бенофіліну препарату для превентивної корекції наслідків преекламсії, перенесеної під час вагітності у нащадків.

Ключові слова: актопротекторна дія, бенофілін, метилксантини, аденозинові рецептори.

Olena MATVIICHUK

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology And Biological Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (matviychukelen@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6296-5463

SCOPUS: 57410009700

Anatolii MATVIICHUK

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine (matviychukav70@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4560-2748

SCOPUS: 57206845305

Olga LYTVYNOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology and Biological Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (olgalitvinovamd@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0996-2500

SCOPUS: 57207306840

Galina BELIK

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine (belik-69@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7207-2036

SCOPUS: 57206857612

Katherine SHCHOKINA

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Pharmacy, Kharkiv Institute of Medicine and Biomedical Sciences, Sadova Street, 11, Kharkiv, Ukraine, 61002 (acya@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3297-5999

SCOPUS: 57222663211

Valentyna PIDHAINA

PhD, Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriya Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (valentina.pidgaina@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3919-3092

To cite this article: Matviichuk O., Matviichuk A., Lytvynova O., Belik G., Shchokina K., Pidgaina V. (2024). Aktoprotekturni vlastyvoli benofilinu u nashchadkiv shchuriv z eksperymentalnoiu preeklampsieiu [Actoprotective properties of benophylline in offspring of rats with experimental preeclampsia]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 174–181, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-4-174>

ACTOPROTECTIVE PROPERTIES OF BENOFYLLINE IN THE OFFSPRING OF RATS WITH EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA

Actuality. The high pace of life in modern society, technological progress, and constant challenges of today lead to the occurrence of stress, excessive load on the organs and systems of the human body, physical and mental fatigue. This provokes the emergence of constant fatigue, exhaustion, a sharp decrease in the body's protective and adaptive mechanisms, immunity, etc., as well as physical endurance. Therefore, the search and creation of new means to improve the adaptation capabilities of the human body remains an urgent task of modern medicine and pharmacology.

The aim of the study was evaluation the changes in the physical performance indicators of the offspring of rats with experimental preeclampsia under the conditions of early and late pharmacological correction with a new derivative of methylxanthine with the conventional name of benophylline.

Material and methods. The experiments were performed on the offspring of rats from females with physiological pregnancy and experimental preeclampsia, simulated by replacing drinking water with a 1.8% sodium chloride solution. At the first stage of the study, the physical performance of the offspring of female rats with EP was studied after early pharmacological correction with benophylline. At the second stage, benophylline was injected into the stomach in three doses (35 mg/kg; 70 mg/kg; and 105 mg/kg) for 30 days to the offspring born to EP rats.

Research results. As a result of research, it was established that the offspring of females with EP have a lower physical capacity compared to animals born to healthy rats, both in the early (3 months) stages of ontogenesis and in the remote periods (18 and 25 months), which is evidenced by the difference in the execution time of the "Body maintenance" and "Forced swimming" tests.

Conclusion. The methylxanthine derivative benophylline reduces the negative impact of EP on the offspring during early (from the 40th to the 70th day of life) and late (from the 24th to the 25th month of life) pharmacological correction. This implies the possibility of creating a drug based on benophylline for the preventive correction of the consequences of preeclampsia, suffered during pregnancy, in the offspring.

Key words: actoprotective effect, benophylline, methylxanthines, adenosine receptors.

Вступ. Актуальність. Високий темп життя у сучасному суспільстві, технологічний прогрес, постійні виклики сьогодення призводять до виникнення стресів, надмірного навантаження на органи та системи людського організму, фізичної та психічної перевтоми. Це провокує виникнення низки негативних наслідків, зокрема постійної втоми, виснаження, різкого зниження захисно-адаптаційних механізмів організму, імунітету тощо, а також фізичної витривалості, яка відіграє ключову роль у виконанні роботи та її якості в багатьох сферах життя людини на належному високому рівні. Отже, пошук і створення нових засобів для покращання адаптаційних можливостей організму людини залишається актуальним завданням сучасної медицини та фармакології (Лук'ячук, Сімонова, 2015).

Зацікавленість науковців та клініцистів до метилксантинів (МК) зумовлена значною чисельністю їх фармакодинамічних та фармакотерапевтичних ефектів: бронхорозширювального, кардіотонічного, сечогінного, антиагрегантного, антиоксидантного та ін. (Kyshkan, Kosuba, 2017). Різноманітність та інтенсивність зазначених фармакологічних впливів лікарських засобів із групи МК значною мірою залежать від індивідуальних особливостей організму людини, активності ферменту фосфодіестерази, кількості та чутливості підтипів аденозинових рецепторів, а також від хімічної будови та положення радикалів, уведених до структури синтетичних МК (Корнієнко, 2010; Матвійчук, 2018; Самура, Григор'єва, Романенко, 2017; Самура, Іванченко, Тихоновський, 2022). Диметилксантини, збільшуючи вміст цАМФ у тромбоцитах і гладеньких м'язах судин, пригнічують агрегацію тромбоцитів, розширюють в'язеві судини, покращують постачання клітин серця киснем і зменшують частоту нападів стенокардії (Самура, Іванченко, Тихоновський, 2022). Синтетичні диметилксантини – пентоксифілін і ксантинолу нікотинат найбільш виразно серед лікарських препаратів (ЛП) МК окрім судинорозширювальної дії зменшують агрегацію тромбоцитів (Suprun, 2020; Висоцький, Глущенко, Храмова, 2016; Тржецинський, Гречана, Носуленко та ін., 2021). Завдяки антиагрегантній дії пентоксифілін і ксантинолу нікотинат є препаратами вибору для лікування порушень мозкового та периферичного кровообігу. Виходячи з механізму дії ЛП із групи МК, їх групова належність у різних фармакотерапевтичних класифікаціях представлена як «Інгібітори фосфодіестерази». Окрім того, МК є конкурентними антагоністами аденозину. Аденозин – один з ендогенних регуляторів, який ретельно вивчається. Він утворю-

ється у цитоплазмі всіх клітин організму (Корнієнко, 2010; Матвійчук, 2018). Дія МК є комплексною, що поєднує багато не пов'язаних між собою механізмів: блокаду АР, перерозподіл іонів Ca^{2+} , збільшення звільнення катехоламінів, зниження звільнення гістаміну, поліпшення мукоциліарного кліренсу, посилення скорочень діафрагми (Корнієнко, 2010; Матвійчук, 2018; Тржецинський, Гречана, Носуленко та ін., 2021). Похідні ксантину пригнічують фермент 3,5-нуклеотидфосфодіестеразу, який інактивує 3',5'-АМФ, що призводить до накопичення цАМФ у гладеньких м'язах судин і зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію. З утворенням цАМФ пов'язана реалізація біохімічних і фізіологічних ефектів, які виникають за збудження АР й активації мембранного ферменту аденілатциклази, пригнічують агрегацію тромбоцитів, активують колатеральний кровообіг (Тржецинський, Гречана, Носуленко та ін., 2021). До Державного формуляра, окрім антигіпертензивних та гіполіпідемічних препаратів МК, внесено ЛП, які нормалізують реологічні властивості крові та метаболічні процеси у стінці судин та чинять антиоксидантну дію (Стромило, Соловійова, 2023). Раціональним є застосування антиоксидантів, оскільки антиоксидантний ефект – один із механізмів захисної активності щодо низки органів. Ці ЛП політропної метаболічної дії протидіють фундаментальним механізмам ушкодження клітини – гіпоксії та її наслідкам, порушенням мембранного транспорту, апоптозу та пероксидному окисненню ліпідів (Dudnyk, Korol, Morozova, Khromykh, Shalamai 2022; Висоцький, Глущенко, Храмова 2016; Іванченко, Романенко, Псурцева, Самура 2016; Лук'ячук, Сімонова, 2015; Чекман, Горчакова, Туманов, Сирова, Беленічев, Загородний, Яковлева, 2018).

Мета дослідження – оцінити зміни показників фізичної працездатності нащадків щурів з експериментальною преекклампсією (ЕП) за умов ранньої та пізньої фармакологічної корекції новим похідним метилксантину (умовна назва бенофілін).

Матеріали та методи дослідження. Як об'єкт дослідження вибрано бенофілін – нову сполуку в ряду 7,8-дизаміщених похідних теофіліну. Зазначена речовина синтезована на кафедрі біологічної хімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету (Матвійчук, 2018).

Сполука – це білий сипучий кристалічний порошок, без запаху, гіркого смаку, розчинний у диметилформаміді, диметилсульфоксиді та важко розчинний у воді. Вона стабільна під час зберігання, не гігроскопічна. Досліджувану речовину вводили внутрішньошлунково у вигляді тонкодисперсної водної

суспензії, стабілізованої твіном-80, який є продуктом оксидилювання моноолеату сорбітану.

Експерименти виконані на потомстві щурів у віці 3 міс (n = 6), 18 міс. (n = 6) та 25 міс (n = 6), народженому білими безпородними самками щурів із фізіологічною вагітністю та ЕП, модельованою заміною питної води 1,8%-м розчином натрію хлориду з 1-ї по 21-ту добу гестації. На першому етапі дослідження вивчали фізичну працездатність 3- та 18-місячного потомства самок щурів з ЕП після ранньої фармакологічної корекції (із 40-ї по 70-ту добу життя) похідним метилксантину бенофіліном у трьох дозах (35 мг/кг, 70 мг/кг та 105 мг/кг). На другому етапі потомству, народженому щурами з ЕП, протягом 30 діб (із 24-го по 25-й міс життя) вводили у шлунок бенофілін у трьох дозах (35 мг/кг, 70 мг/кг, та 105 мг/кг). Як референс-препарат використано препарат Семакс у дозі 0,4 мг/кг інтраназально (Кузьмінов, Туркіна, Призиглей, 2020). Вибір препарату порівняння зумовлений його фармакологічною дією, яка полягає у покращенні фізичної та розумової працездатності, збільшенні адаптаційних можливостей організму в умовах стресу.

На 39-ту добу після народження потомство відсаджували від щурів самок. Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі були сформовані групи тварин: 1 – позитивний контроль – потомство обох статей (n = 6), народжені здоровими щурами, які отримували дистильовану воду; 2 – негативний контроль – потомство обох статей (n = 6), народжені щурами з ЕП, які отримували дистильовану воду; 3, 4, 5 – дослідні групи (по 6 тварин у групі), народжені щурами з ЕП, які одержували бенофілін у дозах 35 мг/кг, 70 мг/кг та 105 мг/кг, 6 група – потомство обох статей (n = 6), народжені щурами з ЕП, які отримували референт препарат Семакс у дозі 0,4 мг/кг інтраназально. Референс-препарат, бенофілін та дистильовану воду вводили один раз на добу із 40-ї по 70-ту добу життя. Бенофілін вводили в дозах, які виявили максимально виражену фармакологічну активність за результатами попередніх експериментів (Матвійчук, 2018).

На другому етапі дослідження протягом 30 діб (із 24-го по 25-й міс життя) тваринам із груп позитивного та негативного контролю (2 групи по 6 тварин у кожній групі) вводили в шлунок дистильовану воду, тваринам дослідних груп 3 (n = 6) – бенофілін у дозі 35 мг/кг, 4 (n = 6) – бенофілін у дозі 70 мг/кг, 5 (n = 6) – бенофілін у дозі 105 мг/кг. Фізичну працездатність щурів у віці 25 місяців оцінювали в тестах «Утримання тіла» на стрижні та «Вимушене плавання» з навантаженням. Речовини вводили в ефек-

тивні для дорослих щурів дозах (Стефанов, 2001; Porsolt, Le Pichon & Jalfre, 1977; Матвійчук, 2018).

Під час проведення експериментів тварин утримували у віварії ЦНДЛ НФаУ, яка атестована МОЗ України на проведення вимірювань у сфері охорони здоров'я. Дослідження виконане відповідно до вимог Європейської конвенції про охорону хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою (Страсбург, 1986 р., зі змінами 1998 р.), Закону України № 3446-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Закон України № 3447-IV від 21.02.2006) та Директиви Європейського Союзу 2010/63 ЄС «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях», 2010. Під час проведення досліджень тварини перебували у віварії з контрольованим температурним режимом та відносною вологістю, на дванадцятигодинному циклі день/ніч, із вільним доступом до води та їжі.

У роботі використано методики, які дають змогу різнобічно оцінити актопротекторні властивості досліджуваної речовини. У щурів у віці 3 міс вивчали фізичну працездатність у тесті «Утримання тіла» («УТ»). За допомогою секундоміра, оцінювали здатність щурів протягом 3-х хв утримуватися на стрижні з гумовою поверхнею діаметром 10 см та швидкістю обертання 10 об./хв. Наступна методика, яка дає змогу оцінити актопротекторну активність досліджуваної сполуки, в експериментах на щурах – плавальний тест Порсолта «Вимушене плавання» («ВП») з навантаженням. Через 25–30 хв після введення тваринам бенофіліну та референт-препарату на корінь хвоста прикріплювали вантаж 10% маси тіла. Щурів поміщували в басейн із відстояною водою, температура – 24°C. За допомогою секундоміра реєстрували час плавання до виснаження. Критерієм виснаження вважали занурення голови під воду на 10 с (Стефанов, 2001; Porsolt, Le Pichon & Jalfre, 1977; Яковлева, Міщенко, Лар'яновська та ін., 2009; Navrylov, Shtrygol', 2021). У групах тварин віком 18 місяців виконували ці ж випробування.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакету програм Statistica v.12.5, ліцензійний номер 133-190-095 (StatSoft Inc., США) за U-критерієм Манна – Вітні та t-критерієм Стьюдента для парних порівнянь, а також критеріями Ньюмена – Кейлса, Фаркела – Волліса для багатьох, з попередньою перевіркою вибірок, на нормальність розподілу, за критерієм Шапіро – Вілка. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення, m – помилка середнього.

Результати дослідження та їх обговорення. У нащадків щурів групи негативного контролю у віці 3, 18 та 25 міс час виконання тестів «УТ» та «ВП» було суттєво менший, аніж у тварин, народжених здоровими самками. Це свідчить про зниження на ранніх та пізніх етапах онтогенезу м'язової сили, здатності до підтримки рівноваги та координації нації рухів, аеробно-анаеробної витривалості (Lin, Leonard, Co, Mukhopadhyay, Giri, Perger, Beeram, Kuehl, Uddin, 2015; Phipps, Thadhani, Benzing, Karumanchi, 2019) (табл. 1, 2).

У тесті «УТ» у 3-місячного потомства, яке одержувало бенофілін, час утримання на стрижні був значно більший, аніж у щурів групи негативного контролю. У віці 18 місяців час утримання збільшувався у тварин, які отримували бенофілін у дозах 35 та 70 мг/кг. У віці 25 місяців утримання на стрижні подовжувався у самців, яким вводили бенофілін у дозі 70 мг/кг. Час виконання тесту статистично значимо скорочувався у потомства всіх груп у віці 18 і 25 міс порівняно з 3-місячними тваринами. У щурів у віці 25 місяців порівняно з 18-місячним потомством час утримання зменшувався у особин, народжених щурами з ЕП (табл. 1).

Під час оцінки здатності до утримання рівноваги і координації у тесті «УТ» було показано, що тварини всіх вікових груп, які отримували бенофілін, значно довше утримувалися на стрижні, який обертається, ніж тваринні групи негативного контролю. Час виконання тесту у 18- та 25-місячного потомства всіх груп було менше, ніж у щурів віком 3 міс.

У тесті «ВП» 3-місячні тварини, які отримували бенофілін, плавали значно довше, ніж тварини групи

негативного контролю. У віці 18 міс час плавання збільшувався у щурів, які отримували бенофілін у всіх трьох дозах. Час виконання тесту у щурів усіх груп у віці 18 та 25 міс зростав порівняно з 3-місячним потомством (табл. 2).

При прееклампсії вагітних порушується надходження поживних речовин і кисню до плоду (Lin, Leonard, Co, Mukhopadhyay, Giri, Perger, Beeram, Kuehl, Uddin, 2015; Maher, O'Keeffe, Kenny, Kearney, Dinan, Khashan, 2017; Phipps, Thadhani, Benzing, Karumanchi, 2019). Зміна метаболізму супроводжується ацидозом та окиснювальним стресом, які сприяють руйнуванню клітинних структур і ферментів органів та тканин, що у постнатальному онтогенезі може призвести до їх дисфункції (Stojanovska, Scherjon, Plösch, 2016). Збільшується ймовірність формування захворювань нервової, серцево-судинної, ендокринної, дихальної та інших систем (Lin, Leonard, Co, Mukhopadhyay, Giri, Perger, Beeram, Kuehl, Uddin, 2015; Phipps, Thadhani, Benzing, Karumanchi, 2019) зі зниженням фізичної працездатності у різні періоди життя.

У результаті проведених нами досліджень було встановлено, що потомство самок з ЕП має більш низьку порівняно з тваринами, народженими здоровими щурами, фізичну працездатність як на ранніх (3 міс) етапах онтогенезу, так у віддалені періоди (18 та 25 міс), про що свідчить різниця у часі виконання тестів «УТ» та «ВП». Відомо, що похідні метилксантинів позитивно впливають на параметри фізичної працездатності та адаптацію до фізичних навантажень, збільшують фізичну витривалість щурів до форсованих динамічних і статич-

Таблиця 1

Динаміка змін м'язової сили у потомства щурів з експериментальною прееклампсією у тесті «Утримання тіла» на стрижні за ранньої та пізньої фармакологічної корекції бенофіліном, $M \pm m$

Група тварин	Час виконання тесту, с		
	Вік 3 міс (середня маса (г) 131,5±0,87)	Вік 18 міс (середня маса (г) 190,2±0,21)	Вік 25 міс (середня маса (г) 243,1±0,71)
Позитивний контроль	56,15±1,69	8,46±0,78 [·]	7,21±0,89 [·]
Негативний контроль	32,19±1,8 [*]	6,40±0,77 [·]	4,15±0,31 ^{>}
Нащадки щурів з ЕП, які отримували бенофілін у дозі 35 мг/кг	48,84±1,49 [#]	7,85±1,22 [#]	5,63±0,42 ^{^<}
Нащадки щурів з ЕП, які отримували бенофілін у дозі 70 мг/кг	49,58±1,72 [#]	8,91±0,77 [#]	7,38±0,58 [^]
Нащадки щурів з ЕП, які отримували бенофілін у дозі 105 мг/кг	42,93±1,55 [#]	7,75±0,58 [#]	6,20±0,61 [^]
Нащадки щурів з ЕП, які отримували Семакс у дозі 0,4 мг/кг	51,13±3,42 ^{'''}	8,17±4,22 ^{'''}	7,48±4,14 ^{'''}

Примітка. Відмінності статистично значущі ($p < 0,05$) порівняно з групою позитивного контролю: * – за критерієм Стьюдента; порівняно з групою негативного контролю: ^ – за критерієм Краскела – Волліса; # – за критерієм Ньюмена – Кейлса; ''' – за критерієм Стьюдента; порівняно з потомством у віці 3 міс: · – за критерієм Стьюдента; порівняно з потомством у віці 18 міс: > – за критерієм Манна – Вітні; < – за критерієм Стьюдента.

Таблиця 2

Динаміка змін аеробно-анаеробної витривалості у потомства щурів з експериментальною преекламписією у тесті «Вимушене плавання з вантажем» за ранньої та пізньої фармакологічної корекції бенофіліном, $M \pm m$

Група тварин	Час виконання тесту, с		
	Вік 3 міс (середня маса (г) 128,6±0,67)	Вік 18 міс (середня маса (г) 188,1±0,32)	Вік 25 міс (середня маса (г) 251,2±0,51)
Позитивний контроль	141,55±3,38	172,75±10,02	180,03±8,25 ^a
Негативний контроль	95,95±5,57 ^b	137,23±4,60 ^b	125,60±4,93 ^{a,c}
Нащадки щурів з ЕП, які отримували бенофілін у дозі 35 мг/кг	110,23±3,19 [^]	156,02±7,63 [#]	147,91±8,56
Нащадки щурів з ЕП, які отримували бенофілін у дозі 70 мг/кг	125,75±6,52 [^]	167,22±8,73 [#]	163,74±9,24 ^c
Нащадки щурів з ЕП, які отримували бенофілін у дозі 105 мг/кг	104,61±2,78 [^]	162,76±8,91 [#]	154,96±9,52
Нащадки щурів з ЕП, які отримували Семакс у дозі 0,4 мг/кг	128,35±1,92 [*]	172,14±4,12 [*]	168,21±5,16 [*]

Примітка. Відмінності статистично значущі ($p < 0,05$) порівняно з групою позитивного контролю: \$ – за критерієм Манна – Вітні; * – за критерієм Стьюдента; порівняно з групою негативного контролю: ^ – за критерієм Краскела – Волліса; # – за критерієм Ньюмена – Кейлса; порівняно з потомством у віці 3 міс: , – за критерієм Стьюдента; порівняно з потомством у віці 18 міс: < – за критерієм Стьюдента.

них навантажень (Luis Clemente Jimenez-Botello, Rodrigo Balam Muñoz-Soto, Inma Castilla de Cortazar Larrea, Mariano Garcia-Magariño Alonso, Marvin Antonio Soriano-Ursua, Jose Correa-Basurto, 2016; Чекман, Горчакова, Туманов, Сирова, Беленічев, Загородний, Яковлева, 2018). У наших експериментах рання (із 40-ї по 70-ту добу життя) і пізня (з 24-го по 25-й міс життя) фармакологічна корекція бенофіліном збільшувала м'язову силу, координаційно-рухову активність, аеробно-анаеробну витривалість у тестах «УТ» і «ВП» відповідно у 3-, 18- та 25-місячного потомства порівняно з показниками в групі негативного контролю. М'язова сила і аеробно-анаеробна витривалість у 3- і 18-місячних щурів, яким із 40-х до 70-х діб життя вводили бенофілін, були істотно більшими, ніж у тварин, народжених самками з ЕП. Пізня фармакологічна корекція бенофіліном не чинила значного впливу на фізичну працездатність потомства щурів із ЕП. Таким чином, бенофілін виявився ефективним як за ранньої (із 40-ї по 70-ту добу життя), так і за пізньої фармакологічної корекції (із 24-го по 25-й міс життя).

Терапевтичний вплив похідних метилксантину пов'язаний з їхньою політропною фармакологічною дією. Речовини цієї групи мають ендотелій-, нейро-, кардіопротекторний, антигіпоксичний та антиоксидантний ефекти (Жорнієнко, 2010; Матвійчук, 2018; Чекман, Горчакова, Туманов, Сирова, Беленічев, Загородний, Яковлева, 2018, Juan G. Borja Fajardo, Heidi B. Horta Tellez, Gianni C. Peñaloza Atuesta,

Angélica P. Sandoval Aldana, Jonh J. Mendez Arteaga, 2022). Окрім того, вони впливають на транспорт та утилізацію глюкози, збільшують синтез аденозинтрифосфату в умовах гіпоксії, усувають дефіцит енергії в клітинах, беруть участь у регуляції м'язових скорочень (Senthilkumar S. Karuppagounder, Subramaniam Uthaythas, Manoj Govindarajulu, Sindhu Ramesh, Koodeswaran Parameshwaran, Muralikrishnan Dhanasekaran, 2021). Усе це сприяє зростанню фізичної працездатності у потомства самок із ЕП.

Із віком у щурів усіх груп знижувалися м'язова сила і координаційно-рухова активність, тоді як аеробно-анаеробна витривалість, навпаки, збільшувалася. У віці 18 та 25 міс фізична працездатність значно знижувалася у тварин групи негативного контролю. Це свідчить про негативний вплив ЕП на м'язову силу, здатність утримувати рівновагу та координацію, аеробно-анаеробну витривалість потомства.

Висновки

У тварин, народжених щурами з ЕП, у віці 3, 18 і 25 міс зменшується фізична працездатність порівняно з працездатністю у потомства здорових самок. Похідне метилксантину бенофілін зменшує негативний вплив ЕП на потомство за ранньої (із 40-ї по 70-ту добу життя) та пізньої (із 24-го по 25-й міс життя) фармакологічної корекції. Це передбачає можливість створення на основі бенофіліну препарату для превентивної корекції наслідків преекламписі, перенесеної під час вагітності, у нащадків.

ЛІТЕРАТУРА

Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 2010. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>

Havrylov I. O., Shtrygol' S. Yu. The study of the antidepressant and actoprotective activity of a synthetic analog of the terminal region of neuropeptide Y. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. № 1(66) (2021), 28–35. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.21.301>.

Juan G. Borja Fajardo, Heidi B. Horta Tellez, Gianni C. Peñaloza Atuesta, Angélica P. Sandoval Aldana, Jonh J. Mendez Arteaga, Antioxidant activity, total polyphenol content and methylxanthine ratio in four materials of Theobroma cacao L. from Tolima, Colombia, *Heliyon*, Volume 8, Issue 5, 2022, e09402, ISSN 2405-8440. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09402>.

Kyshkan I. G., Kosuba R. B. Метилксантини: сучасний стан та перспективи застосування (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2017. № 21. С. 200–204.

Lin S., Leonard D., Co M. A., Mukhopadhyay D., Giri B., Perger L., Beeram M. R., Kuehl T. J., Uddin M. N. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Translational Research*. 2015. № 165 (4). P. 449–463. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.10.006.

Luis Clemente Jimenez-Botello, Rodrigo Balam Muñoz-Soto, Inma Castilla de Cortazar Larrea, Mariano Garcia-Magariño Alonso, Marvin Antonio Soriano-Ursua, Jose Correa-Basurto, The 1-methylxanthine affinity for A2A adenosine receptors is similar to caffeine, theobromine, theophylline and adenosine. The importance of xanthine core., *Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 22, Supplement 2, 2016, Pages e100–e101, ISSN 1353-8020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.218>.

Maher G. M., O'Keefe G. W., Kenny L. C., Kearney P. M., Dinan T. G., Khashan A. S. Hypertensive disorders of pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol. *British Medical Journal*. 2017. 7 (10): e018313. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018313.

Phipps E. A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S. A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 2019. 15 (5): 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.

Porsolt R., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266, 730–732 (1977). DOI: <https://doi.org/10.1038/266730a0>.

Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV. 21.02.2006. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/3447-15> Last accessed: 22.02.2024.

Seliukova N. Y., Misyura K. V., Storozhenko G. V. Експериментальні моделі фетоплацентарної недостатності у тварин (Огляд літератури та власні спостереження). *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 20(4), 225–231. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.225>.

Senthilkumar S. Karuppagounder, Subramaniam Uthaythas, Manoj Govindarajulu, Sindhu Ramesh, Koodeswaran Parameshwaran, Muralikrishnan Dhanasekaran, Caffeine, a natural methylxanthine nutraceutical, exerts dopaminergic neuroprotection, *Neurochemistry International*, Volume 148, 2021, 105066, ISSN 0197-0186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105066>.

Stojanovska V., Scherjon S. A., Plösch T. Preeclampsia as modulator of offspring health. *Biology of Reproduction*. 2016; 94 (3): 53. DOI: 10.1095/biolreprod.115.135780.

Suprun E. V. Обґрунтування застосування пентоксифіліну в комплексній терапії COVID-19. *Український терапевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 48–54.

Yevropeiska konventsia pro zachyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei: Konventsia; Rada Yevropy 18.03.1986. URL: https://zakon.rada.gov.ua/go/994_137 Last accessed: 22.02.2024.

Висоцький І. Ю., Глушенко Н. В., Храмова Р. А. Фармакологія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему: навчальний посібник. Суми : Сумський державний університет, 2016. 158 с.

Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

Корнієнко В. І. Фармакологічна активність 7,8-ди-, 1,7,8-тризаміщених ксантину та амонієвих солей 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової і пропіонової кислот : дис. ... канд. фарм. наук : 14.03.05. Харків, 2010. 185 с.

Кузьминов Б. П., Туркіна В. А., Призиглей Г. В. Методичні вказівки «Алгоритм розрахунку доз у токсикологічному експерименті». Львів, 2020.

Лук'янчук В. Д., Сімонова І. В. Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 2(43). С. 14–26.

Луцак І. В., Штриголь С. Ю. Вивчення адаптогенних властивостей екстракту кори осики. *Клінічна фармація*. 2011. Вип. 3. С. 62–66.

Матвійчук О. П. Експериментальне обґрунтування доцільності використання 7,8-дизаміщених теофіліну як діуретичних та нефропротекторних засобів : дис. ... канд. біол. наук : 14.03.05. Одеса, 2018. 159 с.

Самура І. Б., Григор'єва Л. В., Романенко М. І. Вивчення антиаритмічної активності 1, 8-дизаміщених теоброміну. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. № 17(3 (59)). С. 54–59.

Стромило А., Соловійова Є. До питання про перспективність використання фармакологічних методів специфічної нейропротекції та нейрорепарації при цереброваскулярній патології. *Universum*. 2023. № 3. С. 248–260.

Чекман І. С., Горчакова Н. О., Туманов В. А., Сирова Г. О., Беленічев І. Ф., Загородний М. І., Яковлева І. Ю. Біохімічні механізми дії кофеїну (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 1. С. 4–8.

Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів : методичні рекомендації / Л. В. Яковлєва та ін. Київ, 2009. 37 с.

REFERENCES

Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 2010. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>.

Havrylov, I. O., & Shtrygol', S. Yu. (2021). The study of the antidepressant and actoprotective activity of a synthetic analog of the terminal region of neuropeptide Y. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. № 1(66) 28–35. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.21.301>.

Juan, G. Borja Fajardo, Heidi, B. Horta Tellez, & Gianni, C. (2022). Peñaloza Atuesta, Angélica P. Sandoval Aldana, Jonh J. Mendez Arteaga, Antioxidant activity, total polyphenol content and methylxanthine ratio in four materials of Theobroma cacao L. from Tolima, Colombia, *Heliyon*, Volume 8, Issue 5, e09402, ISSN 2405-8440. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09402>.

Kyshkan, I. G., & Kosuba, R. B. (2017). Мethylxantyny: suchasnyi stan ta perspektyvy zastosuvannya (ohliad literatury). *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. № 21. С. 200–204.

Lin, S., Leonard, D., Co, M.A., Mukhopadhyay, D., Giri, B., Perger, L., Beeram, M. R., Kuehl, T. J., & Uddin, M. N. (2015). Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Translational Research*. № 165 (4). P. 449–463. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.10.006.

Luis Clemente Jimenez-Botello, Rodrigo Balam Muñoz-Soto, Inma Castilla de Cortazar Larrea, Mariano Garcia-Magariño Alonso, Marvin Antonio Soriano-Ursua, Jose Correa-Basurto, The 1-methylxanthine affinity for A2A adenosine receptors is similar to caffeine,

theobromine, theophylline and adenosine. The importance of xanthine core., *Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 22, Supplement 2, 2016, Pages e100-e101, ISSN 1353-8020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.218>.

Maher, G. M., O'Keefe, G. W., Kenny, L. C., Kearney, P. M., Dinan, T. G., & Khashan, A. S. (2017). Hypertensive disorders of pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol. *British Medical Journal*. 7 (10): e018313. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-018313](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018313).

Phipps, E. A., Thadhani, R., Benzing, T., & Karumanchi, S. A. (2019). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 15 (5): 275–289. DOI: [10.1038/s41581-019-0119-6](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6).

Porsolt, R., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266, 730–732. DOI: <https://doi.org/10.1038/266730a0>.

Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia : Zakon Ukrainy № 3447-IV. 21.02.2006 [On the Protection of Animals from Cruelty: Law of Ukraine № 3447-IV. 21.02.2006]. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/3447-15> Last accessed: 22.02.2024. [in Ukrainian].

Seliukova, N. Y., Misyura, K. V., & Storozhenko, G. V. (2020). Eksperymentalni modeli fetoplatsentarnoi nedostatnosti u tvaryn (Ohliad literatury ta vlasni sposterezhennia) [Experimental models of fetoplacental insufficiency in animals (Literature review and own observations)]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: *Visnyk Ukrainy medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 20(4), 225–231. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.225>. [in Ukrainian].

Senthilkumar, S. (2021). Karuppagounder, Subramaniam Uthaythas, Manoj Govindarajulu, Sindhu Ramesh, Koodeswaran Parameashwaran, Muralikrishnan Dhanasekaran, Caffeine, a natural methylxanthine nutraceutical, exerts dopaminergic neuroprotection, *Neurochemistry International*, Volume 148, 105066, ISSN 0197-0186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105066>.

Stojanovska, V., Scherjon, S. A., & Plösch, T. (2016). Preeclampsia as modulator of offspring health. *Biology of Reproduction*. 94 (3): 53. DOI: [10.1095/biolreprod.115.135780](https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.135780).

Suprun, E. V. (2020). Obruntuvannia zastosuвання pentoksyfilinu v kompleksnii terapii COVID-19 [Rationale for the use of pentoxifylline in the complex therapy of COVID-19]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 4, 48–54. [in Ukrainian].

Yevropeiska konventsiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiuetsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei: Konventsiia; Rada Yevropy 18.03.1986 [European Convention on the Protection of Children's Literature, which is used for educational and scientific purposes: Konventsiia; Rada Yevropy 18.03.1986]. Retrieved from: https://zakon.rada.gov.ua/go/994_137 Last accessed: 22.02.2024. [in Ukrainian].

Vysotskyi, I. Yu., Hlushchenko, N. V., & Khramova, R. A. (2016). Farmakolohiia likarskykh zasobiv, shcho vplyvaiut na sertsevo-sudynnu systemu: navchalnyi posibnyk [Pharmacology of drugs affecting the cardiovascular system: a textbook]: Sumy: Sumskyi derzhavnyi universytet, 158 s. [in Ukrainian].

Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: Metod. rekomend. [Preclinical studies of medicines: Methodological recommendations] / Za red. O. V. Stefanova. Kyiv: Avitsenna, (2001). 528 s. [in Ukrainian].

Korniienko, V. I. (2010). Farmakolohichna aktyvnist 7,8-dy-, 1,7,8-trizamishchenykh ksantynu ta amoniievykh soli 3,7-dy- i 1,3,7-trymetylimidazo[1,2-f]ksantynil-8-otstovoi i propionovoi kyslot: dys. na zdobuttia stupenia kand. farm. nauk : 14.03.05 [Pharmacological activity of 7,8-di-, 1,7,8-trisubstituted xanthine and ammonium salts of 3,7-di- and 1,3,7-trimethylimidazo[1,2-f]xanthinyl-8-acetic and propionic acids: PhD thesis for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences: 14.03.05]. Kharkiv. 185 s. [in Ukrainian].

Kuzminov, B. P., Turkina, V. A., & Pryzhylei, H. V. (2020). Metodichni vkazivky «Alhorytm rozrakhunku doz u toksykolohichnomu eksperymentii» [Methodical instructions Algorithm for calculating doses in a toxicological experiment]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet im. D. Halytskoho. [in Ukrainian].

Lukianchuk, V. D., & Simonova, I. V. (2015). Aktoprotektory: farmakolohiia ta farmakoterapiia [Actoprotectors: pharmacology and pharmacotherapy]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. № 2 (43). S. 14–26. [in Ukrainian].

Lutsak, I. V., & Shtryhol, S. Iu. (2011). Vychennia adaptovannykh vlastyvosei ekstraktu kory osyky [Study of adaptogenic properties of aspen bark extract]. *Klinichna farmatsiia*. Vyp. 3. S. 62–66. [in Ukrainian].

Matviichuk, O. P. (2018). Eksperymentalne obruntuvannia dotsilnosti vykoryctannia 7,8-dyzamishchenykh teofilinu yak diuretychnykh ta nefroprotektoynykh zasobiv [Experimental substantiation of the expediency of using 7,8-disubstituted theophylline as diuretic and nephroprotective agents]: dys. na zdobuttia stupenia kand. biol. nauk : 14.03.05. Odesa. 159 s. [in Ukrainian].

Samura, I. B., Hryhorieva, L. V., & Romanenko, M. I. (2017). Vychennia antyarytmichnoi aktyvnosti 1, 8-dyzamishchenykh teobrominu [Study of antiarrhythmic activity of 1, 8-disubstituted theobromines]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: *Visnyk ukrainy medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 17(3 (59)). S. 54–59. [in Ukrainian].

Stromylo, A., & Soloviova, Ye. (2023). Do pytannia pro perspektyvnist vykorystannia farmakolohichnykh metodiv spetsyficnoi neiroproteksii ta neiroreparatsii pry tserebrovaskuliarnii patolohii [To the question of the prospects of using pharmacological methods of specific neuroprotection and neurorepair in cerebrovascular pathology]. *Universum*. 3. S. 248–260. [in Ukrainian].

Chekman, I. S., Horchakova, N. O., Tumanov, V. A., Syrova, H. O., Bielenichev, I. F., Zahorodnyi, M. I., & Yakovleva, I. Yu. (2018). Biokhimichni mekhanizmy dii kofeinu (ohliad literatury) [Biochemical mechanisms of caffeine action (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1. S. 4–8. [in Ukrainian].

Yakovlieva, L. V., Mishchenko, O. Ia., Larianovska, Yu. B. et al. (2009). Eksperymentalne vychennia novykh adaptovannykh zasobiv [Experimental study of new adaptogenic agents]: metod. rekomend. Kyiv. 37 s. [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 05.09.2024.

Стаття прийнята до друку 09.10.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Матвійчук О.П. – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Матвійчук А.В. – збір та аналіз літератури, анотації, висновки, резюме;

Литвинова О.М. – участь у написанні статті; статистична обробка результатів;

Белік Г.В. – анотації, висновки, резюме;

Щокіна К.Г. – участь у написанні статті;

Підгайна В.В. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

matviychukelen@gmail.com